



BREVET D'INVENTION

N° 864.361

Classif. Internat. : G 07 G

Mis en lecture le: 28-8-1978

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu le procès-verbal dressé le 27 février 1978 à 15 h 45

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : BIOCHIMIE GESELLSCHAFT N.B.H.,
Vienne, (Autriche),

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Solvants de la pleuronutiline et procédé de purification
de la pleuronutiline par l'intermédiaire de tels solvants.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurent joints un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'inventeur et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 28 août 1978.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur


A. SCHERMANS

BEST AVAILABLE COPY

000001

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.

pour

Solvats de la pleuromutiline et procédé de purification de la
pleuromutiline par l'intermédiaire de tels solvats.

La présente invention a pour objet des solvats de la pleuromutiline et un procédé de purification de la pleuromutiline par l'intermédiaire de tels solvats.

L'invention concerne plus particulièrement les solvats
5 de la pleuromutiline avec des hydrocarbures halogénés.

Les hydrocarbures halogénés appropriés sont ceux
dérivés des hydrocarbures aliphatiques, en particulier des
alcanes ou des alcènes, de préférence des alcanes, et dont les
atomes d'hydrogène fixés sur les atomes de carbone ont été
10 remplacés, en totalité ou en partie, par des atomes d'halogène.
Par atome d'halogène, il faut entendre le fluor, le chlore, le
brome ou l'iode, de préférence le chlore. Ces hydrocarbures
aliphatiques contiennent avantageusement au moins 2 atomes de
carbone, de préférence de 2 à 6 atomes de carbone, en particu-
15 lier 2 ou 3 atomes de carbone. Les hydrocarbures halogénés, en
particulier les alcanes halogénés contenant de 2 à 6 atomes de
carbone, plus particulièrement 2 ou 3 atomes de carbone, peuvent
contenir par exemple 1, 2, 3, 4 ou 5 atomes d'halogène. Lorsque
les hydrocarbures halogénés comportent plus d'un atome d'halo-
20 gène, les atomes d'halogène présents sont de préférence iden-
tiques.

Comme exemples d'hydrocarbures halogénés appropriés,
on peut citer le 1,1,1-trichloroéthane, le 1,1-dichloroéthane,
le 1,1,2-tétrachloroéthane, le pentachloroéthane, le 1-mono-
25 chloropropane, le 2-monochloropropane, le 1,2-dichloropropane,
le 1,3-dichloropropane, le 2,2-dichloropropane et le 1,2,3-
trichloropropane, de préférence le 1,1,1-trichloroéthane.

Les solvats de l'invention peuvent être préparés par
réaction de la pleuromutiline avec un hydrocarbure halogéné.

30 On peut par exemple mélanger la pleuromutiline, en
particulier un concentré de pleuromutiline à l'état brut, avec
un volume d'hydrocarbure halogéné correspondant de 5 à 100 fois
au poids de la pleuromutiline, en particulier de 10 à 50 fois au
poids de la pleuromutiline. On maintient ensuite le mélange à
35 une température comprise entre 25 et 150°, de préférence à une
température inférieure de 15 à 30° à la température d'ébullition

du mélange, jusqu'à la dissolution de la pleuromutiline. On laisse refroidir ce mélange, on le maintient ensuite à $+5^{\circ}$ ou à une température inférieure et le solvat de pleuromutiline ainsi obtenu cristallise.

5 Selon une autre variante de ce procédé, on obtient le solvat de pleuromutiline en mélangeant la pleuromutiline, en particulier un concentré de pleuromutiline à l'état brut, avec un volume d'hydrocarbure halogéné correspondant de 5 à 15 fois
10 le poids de la pleuromutiline, en particulier à environ 10 fois le poids de pleuromutiline. On maintient ce mélange à une température comprise entre -10 et 25° , de préférence à $+5^{\circ}$ pendant une période, par exemple de 12 à 48 heures, de sorte que la pleuromutiline passe en solution puis cristallise sous forme de solvat.

15 Les solvats de pleuromutiline ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. On peut par exemple laver ces solvats avec de petites quantités de l'hydrocarbure halogéné avec lequel ils ont été formés, puis les sécher, par exemple à une température comprise entre
20 20 et 30° .

Les solvats de l'invention peuvent être transformés en pleuromutiline par chauffage, par exemple à une température comprise entre 40 et 100° , de préférence à une température inférieure au point de fusion du solvat.

25 De ce fait, les solvats de pleuromutiline peuvent être utilisés pour purifier la pleuromutiline, en particulier la pleuromutiline brute obtenue par fermentation; on transforme d'abord la pleuromutiline brute en solvat en procédant comme décrit ci-dessus, on isole le solvat puis on le transforme à
30 nouveau en pleuromutiline.

L'invention comprend également un procédé de purification de la pleuromutiline brute, caractérisé en ce qu'on fait réagir la pleuromutiline avec un hydrocarbure halogéné, on isole le solvat de pleuromutiline qui s'est formé et on transforme
35 ce solvat en pleuromutiline.

La pleuromutiline est un antibiotique connu; elle

est obtenue par fermentation selon des méthodes connues puis isolée sous forme de produit brut selon des méthodes connues.

La pleuromutiline est également un produit de départ pour la préparation de nombreux dérivés connus de la pleuromutiline, en particulier d'esters exerçant par exemple une action
5 antibactérienne. Le procédé de purification de l'invention peut donc être utilisé comme première étape lors de la préparation de tels dérivés de la pleuromutiline.

L'invention comprend donc également un procédé de
10 préparation de la 14-désoxy-14-[2-(diéthylaminoéthyl-thio)-acétoxy]mutiline sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acides, caractérisé en ce que

- a) on purifie la pleuromutiline brute en la faisant réagir avec un hydrocarbure halogéné, en isolant le solvant de pleuromutiline qui s'est formé et en convertissant ce solvant en pleuromutiline,
15
- b) on fait réagir ensuite la pleuromutiline ainsi purifiée avec le chlorure de p-toluènesulfonyle, et
- c) on fait réagir la 14-désoxy-14-acyloxyacétoxy-mutiline
20 résultante avec le diéthylaminoéthane-thiol.

L'étape de purification a) de ce procédé peut être effectuée selon la méthode décrite ci-dessous.

L'étape b) peut être effectuée selon des méthodes connues, par exemple comme décrit dans le brevet de Grande-
25 Bretagne n° 1 312 148, en particulier dans l'exemple 1 de ce brevet.

L'étape c) peut être effectuée selon des méthodes connues, par exemple comme décrit dans les brevets de Grande-Bretagne n° 1 410 505 et 1 410 506, en particulier dans les
30 exemples 1 et 2 de ce dernier brevet.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont indiquées en degrés centigrades.

Exemple 1

35 On dissout 25,3 g de pleuromutiline brute (78,0%) dans 250 ml de 1,1,1-trichloroéthane et on élimine les impuretés

insolubles par filtration. Après refroidissement, on maintient la solution pendant 24 heures à +2°; le solvat de pleuromutiline cristallise. On filtre le produit cristallisé, on le lave avec 50 ml de 1,1,1-trichloroéthane froid et on le sèche à la température ambiante. On obtient ainsi 25,8 g de solvat; il fond à 72-73°; $\alpha_D^{20} = 24,5^\circ$ (c = 5 dans le chloroforme). Le solvat ainsi obtenu a une teneur en pleuromutiline de 70,8%, ce qui correspond à un rendement de 92,7%.

Après avoir chauffé 24,5 g de ce solvat pendant 24 heures à 60°, on obtient 18,3 g de pleuromutiline (94,5%); elle fond à 163-166°; $\alpha_D^{20} = 31,2^\circ$ (c = 5 dans le chloroforme).

Exemple 2

Par chauffage à 55°, on dissout 20 g de pleuromutiline (91,0%) dans 300 ml de 1,1,1-trichloroéthane. Après avoir filtré la solution, on la laisse refroidir lentement et on la maintient à 5° pendant 48 heures. On obtient ainsi 22,5 g de solvat ayant une teneur en pleuromutiline de 72,8%; il fond à 73°; $\alpha_D^{20} = 25,6^\circ$ (c = 5 dans le chloroforme).

Après avoir chauffé 20 g de ce solvat pendant 24 heures à 62°, on obtient 14,8 g de pleuromutiline (98,0%). Elle fond à 165-166°; $\alpha_D^{20} = 33,8^\circ$.

En procédant comme décrit ci-dessus, on peut préparer les solvats spécifiés dans le tableau suivant.

TABLEAU

| Ex. | solvant (20 ml) | quantité de pleuromutiline engagée en g | quantité de solvat obtenue en g | teneur du solvat en pleuromutiline(%) | point de fusion | α_D^{20} [c=5 dans CHCl ₃] |
|-----|--------------------------------|---|---------------------------------------|---|--------------------|---|
| 3 | 1,1-dichloro- éthane | 2,00 | 2,17 | 80,3 | 75-82° | 27,4 |
| 4 | 1,1,2-trichlo- roéthane | 2,00 | 2,33 | 74,0 | 83-86° | 24,9 |
| 5 | 1,1,2,2-tétra- chloroéthane | 2,00 | 2,58 | 68,0 | 95-102° | 24,1 |
| 6 | pentachloro- éthane | 2,00 | 2,89 | 65,3 | 94-100° | 22,2 |
| 7 | 1-monochloro- propane | 1,00 | 1,02 | 82,0 | 70-73° | 28,2 |

004.051

| | | | | | | |
|----|-----------------------------|------|------|------|--------|------|
| 8 | 2-monochloro- propane | 0,50 | 0,46 | 84,6 | 70-73° | 28,4 |
| 9 | 1,2-dichloro- propane | 2,00 | 2,21 | 78,1 | 76-80° | 27,3 |
| 10 | 1,3-dichloro- propane | 2,00 | 2,26 | 76,2 | 75-78° | 26,5 |
| 11 | 2,2-dichloro- propane | 1,00 | 1,10 | 76,3 | 81-86° | 27,6 |
| 12 | 1,2,3-trichloro- propane | 2,00 | 2,63 | 71,0 | 94-97° | 24,1 |

A partir des solvats des exemples 3 à 12, on peut obtenir la pleuromutiline en procédant comme décrit aux exemples 1 et 2.

7

REVENDICATIONS

1.- Un solvat de la pleuromutiline avec un hydrocarbure halogéné.

2.- Un solvat selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydrocarbure halogéné est un alcane ou un alcène halogéné.

3.- Un solvat selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'hydrocarbure halogéné est un alcane halogéné contenant de 2 à 6 atomes de carbone.

4.- Un solvat selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'hydrocarbure halogéné comporte 1, 2, 3, 4 ou 5 atomes d'halogène.

5.- Un solvat selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'hydrocarbure halogéné est un hydrocarbure chloré.

6.- Un solvat de la pleuromutiline avec un hydrocarbure halogéné, caractérisé en ce que l'hydrocarbure halogéné est choisi parmi le 1,1,1-trichloroéthane, le 1,1-dichloroéthane, le 1,1,2,2-tétrachloroéthane, le pentachloroéthane, le 1-monochloropropane, le 2-monochloropropane, le 1,2-dichloropropane, le 1,3-dichloropropane, le 2,2-dichloropropane et le 1,2,3-trichloropropane.

7.- Un solvat de la pleuromutiline avec le 1,1,1-trichloroéthane.

8.- Un procédé de préparation d'un solvat spécifié à la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir la pleuromutiline avec un hydrocarbure halogéné.

9.- Un procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'on mélange la pleuromutiline avec un volume d'hydrocarbure halogéné correspondant de 5 à 100 fois au poids de la pleuromutiline, on maintient le mélange à une température comprise entre 25 et 150° jusqu'à la dissolution de la pleuromutiline et on laisse refroidir le mélange de sorte que le solvat cristallise.

10.- Un procédé selon la revendication 8, caractérisé

7



en ce qu'on mélange la pleuromutiline avec un volume d'hydrocarbure halogéné correspondant de 5 à 15 fois au poids de la pleuromutiline et on maintient le mélange à une température comprise entre -10 et 25° pendant 12 à 48 heures, de manière à dissoudre la pleuromutiline et à obtenir la cristallisation du solvat.

11.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisé en ce que l'hydrocarbure halogéné utilisé est tel que spécifié à l'une quelconque des revendications 2 à 7.

12.- Un procédé de purification de la pleuromutiline brute, caractérisé en ce qu'on fait réagir la pleuromutiline avec un hydrocarbure halogéné, on isole le solvat de pleuromutiline obtenu et on le transforme en pleuromutiline.

13.- Un procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la réaction de la pleuromutiline avec l'hydrocarbure halogéné est effectuée selon le procédé spécifié à l'une quelconque des revendications 8 à 11.

15.- La pleuromutiline, caractérisée en ce qu'elle a été purifiée selon le procédé spécifié à l'une quelconque des revendications 12 à 14.

16.- Un procédé de préparation de la 14-désoxy-14-[2-(diéthylamino-éthyl-thio)-acétoxy]-mutiline, sous forme de base libre ou de sel d'addition d'acides, caractérisé en ce que

- a) on purifie la pleuromutiline brute en la faisant réagir avec un hydrocarbure halogéné, en isolant le solvat de pleuromutiline qui s'est formé et en convertissant ce solvat en pleuromutiline,
- b) on fait réagir ensuite la pleuromutiline ainsi purifiée avec le chlorure de p-toluènesulfonyle, et
- c) on fait réagir la 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline résultante avec le diéthylaminoéthane-thiol.

004351

17.- Un procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'étape de purification a) est effectuée selon le procédé spécifié à l'une quelconque des revendications 12 à 14.

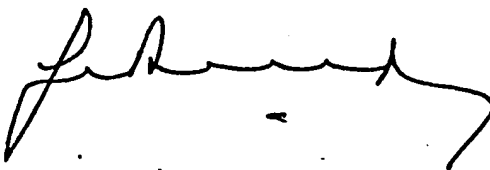
5 18.- La 14-désoxy-14-[2-(diéthylamino-éthylthio)-acétoxy]-mutiline, sous forme de base libre ou de sel d'addition d'acides, caractérisée en ce qu'elle a été obtenue selon le procédé spécifié à l'une quelconque des revendications 16 et 17.

10 19.- Produits et procédés en substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.

Bruxelles, le 27 février 1978

P.Pon de : BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.

OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.